

Relación Medio Ambiente y Meningoencefalitis bacteriana, su diagnóstico precoz con proteína C reactiva en líquido cefalorraquídeo.

Environment-Meningoencephalitis relationship, early diagnosis through using C-reactive protein in cerebrospinal fluid.

Autores: Dra. Tahimi Herrera-Graña, Dra. Marlene Sánchez-Tuzón, Lic. Laritza de los Ángeles Díaz-Vargas, Lic. Odalis Corrales-García, Lic Enf. Anelis Torres-Borrero

Organismo: Hospital General Docente. Agostinho Neto, provincia Guantánamo.

E-mail: therrera75@infomed.sld.cu ldvargas@infomed.sld.cu anelist@infomed.sld.cu

Resumen.

La Proteína C Reactiva (PCR) es considerada reactante de fase aguda, importante para la identificación de sepsis del Sistema Nervioso Central (SNC) de forma rápida en el líquido cefalorraquídeo por punción lumbar. La Meningoencefalitis Bacteriana es considerada de muy grave en edades pediátricas y, por adversidades del medio ambiente y condiciones higiénico-sanitarias indebidas, se produce su transmisión y propagación pudiendo convertirse en una epidemia, por lo que se realiza un estudio descriptivo en pacientes en edades pediátricas, procedentes del Cuerpo de Guardia del Hospital Pediátrico Docente "Pedro Agustín Pérez" de Guantánamo. En el período septiembre de 2019 - enero de 2020, el universo estuvo constituido por los 64 pacientes ingresados con sepsis del Sistema Nervioso Central, con edad comprendida entre los 5 y 15 años de edad, de ambos sexos, 30 de ellos con diagnóstico presuntivo de Meningoencefalitis bacteriana y 34 con diagnóstico de Meningoencefalitis no Bacteriana.

Palabras clave: Proteína C Reactiva, líquido cefalorraquídeo, punción lumbar, Meningoencefalitis bacteriana1

Abstract.

Reactive Protein (CRP) is considered an acute phase reactant, important for the early identification of Central Nervous System (CNS) sepsis in the cerebrospinal fluid by lumbar puncture. Bacterial Meningoencephalitis is considered very serious in pediatric ages. Due to environmental adversities and undue hygienic-sanitary conditions, its transmission and spread can become epidemic, that's why, a descriptive study was carried out in pediatric patients, from the Pediatric Teaching Hospital "Pedro Agustín Pérez"'s Emergency Room of Guantánamo. In the period September 2019 - January 2020. The universe was made up of 64 patients admitted with sepsis of the Central Nervous System, aged between 5 and 15 years old, of both sexes, 30 of them with a presumptive diagnosis of Bacterial Meningoencephalitis and 34 with a diagnosis of Non-Bacterial Meningoencephalitis.

Key words: C-Reactive Protein, cerebrospinal fluid, lumbar puncture, Bacterial Meningoencephalitis.

Introducción.

La meningitis es la respuesta inflamatoria que tiene lugar en el espacio subaracnoideo con participación de las células leptomeníngeas ante agresiones que pueden ser de naturaleza infecciosa, química, tumoral o autoinmune. Las manifestaciones clínicas fundamentales son: cefalea, fiebre, meningismo y pleocitosis en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR).

En pediatría pueden observarse habitualmente dos formas de presentación de la meningitis bacteriana con hipertermia o hipotermia, ictericia, cianosis, dificultad respiratoria, rechazo del alimento, vómitos, diarrea, aumento de residuo gástrico, letargo, irritabilidad e hipotonía. La punción lumbar debe realizarse ante la sospecha de sepsis y/o meningitis. Los lactantes tienen en su mayoría fiebre, acompañado de irritabilidad, ceño fruncido, fijeza de la mirada, rechazo del alimento, fontanela abombada y rigidez de nuca entre otros signos y síntomas. Los niños mayores pueden referir cefalea y fotofobia. Los signos de Kernig y Brudzinki son más evidentes.

En Cuba se considera una de las primeras causas de muerte, la incidencia para el sexo masculino es de 1.9 casos por 100 000 habitantes y para el sexo femenino es de 0.8 casos por 100 000 habitantes, sus secuelas en nuestro país se sitúan entre el 2.5% y 4.5 % de la población más en edades pediátricas.

Se transmite de persona a persona, a través de las secreciones respiratorias de un portador asintomático y en menor cuantía de un enfermo. La transmisión de persona a persona es a través de las secreciones orofaríngeas o heces en el caso de los enterovirus, coxsackie y echovirus; de las secreciones respiratorias o del tracto genital femenino (meningitis neonatal) en el caso del herpes simple, y por inhalación de secreciones de roedores infectados en el caso de la coriomeningitis linfocitaria, los factores como la inhalación de humo (tabaco, biomasa, carbón, leña, etc.) y las infecciones virales, por contacto cercano: incluye un miembro de la casa, centros de cuidados diurnos, jardines maternos y de infantes, colegios, universidades, comunidades semicerradas en contacto con un paciente con enfermedad meningocócica, por más de 4 horas diarias, durante 5 días de la semana; o cualquier persona expuesta directamente a las secreciones orales del enfermo (compartir utensilios de comida o bebidas, besos, estornudar o toser, realizar maniobras de reanimación sin protección).

Los contactos domésticos, escolares y de jardines y guarderías que desarrollan una enfermedad febril deben ser sometidos a una rápida evaluación médica. Evaluar el riesgo de contraer una enfermedad meningocócica invasiva entre los contactos del caso índice. Los contactos íntimos de todas las personas con enfermedad invasiva, sean esporádicos o en un agrupamiento o un brote, corren un riesgo más elevado y deben recibir profilaxis lo antes posible, preferentemente dentro de las 24 hs del diagnóstico del caso índice.

La proteína C reactiva fue identificada en 1930, en el suero de pacientes con Neumonía causada por neumococos y se comprobó que podía unirse al polisacárido C del *Streptococo Neumoniae* y producir floculación, luego se detectó su presencia en otras enfermedades inflamatorias agudas. La PCR fue el primer reactante de fase aguda que

se identifico es sintetizada por el hígado y se vierte en el plasma, un grupo de linfocitos también la produce en pequeñas cantidades, pero en este caso permanece unida a la superficie celular esta proteína constituye el marcador de la inflamación por excelencia y tiene múltiples funciones como dar comienzo a la opsonización.

El objetivo trazado fue comprobar la influencia de los factores medioambientales en la infección por Meningoencefalitis Bacteriana y su diagnóstico precoz con proteína C reactiva en el Hospital Pediátrico Docente “Pedro Agustín Pérez” desde septiembre 2019 a enero 2020.

Método o Metodología.

Se realizó un estudio observacional descriptivo utilizando la Proteína C Reactiva (PCR) cualitativa en el líquido cefalorraquídeo como marcador de sepsis en el diagnóstico de la Meningoencefalitis bacteriana comprobando la influencia de los factores higiénicos sanitarios y medioambientales en el desarrollo de esta infección en pacientes con edades pediátricas procedentes del cuerpo de guardia del Hospital Pediátrico Docente “Pedro Agustín Pérez” de Guantánamo, en el período septiembre de 2019 - enero de 2020.

El universo estuvo constituido por los 64 pacientes ingresados con sepsis del Sistema Nervioso Central en el servicio y periodo antes mencionado, con edad comprendida entre los 5 y 15 años de edad, de ambos sexos, 30 de ellos con diagnóstico presuntivo de Meningoencefalitis bacteriana y 34 con diagnóstico de Meningoencefalitis no bacteriana, se seleccionaron 35 pacientes sin sepsis del Sistema Nervioso Central a través de un muestreo aleatorio simple.

Se tuvieron en cuenta las siguientes variables:

Tipo de paciente: paciente con sepsis bacteriana del SNC, paciente con sepsis no bacteriana y pacientes sin sepsis.

Sexo: femenino y masculino

Grupo de edades: 5-7 años, 7-9 años, 9-11 años, 11-13 años, 13-15 años.

Conteo global de leucocitos del LCR: Leucocitos normales, Leucocitosis ligera, Leucocitosis moderada y Leucocitosis severa.

Proteína C Reactiva Cualitativa en Látex (PCR): positivo y negativo.

Factores medioambientales. Contacto con personas infectadas o no

Estancia habitual: círculos infantiles, escuela primaria, escuela secundaria.

Resultados y Discusión.

Tabla No. 1: Grupo de edades según tipo de paciente.

Grupo de Edades	Sepsis Bacteriana del SNC	Sepsis no Bacteriana del SNC	Sin Sepsis del SNC	Total
-----------------	---------------------------	------------------------------	--------------------	-------

	No	%	No	%	No	%	No	%
5-7	14	43.4	6	17.6	5	14.4	25	25.3
7-9	6	20	11	32.2	5	14.4	22	22.2
9-11	4	13.4	6	20	18	51.3	28	28.3
11-13	5	16.6	4	10.2	4	11.4	13	13.1
13-15	2	6.6	6	20	3	8.5	11	11.1
Total	30	100	34	100	35	100	99	100

El comportamiento de los grupos de edades según el tipo de paciente en la Tabla 1 muestra que hubo predominio en los pacientes con Meningoencefalitis bacteriana con un 43.4%, entre los 5 y 7 años de edad, para la Meningoencefalitis no bacteriana con un 32.2% entre los 7 y 9 años de edad y para los pacientes sin sepsis con un 51.4% entre los 9 y 11 años de edad.

Tabla No. 2: Sexo según tipo de paciente.

Sexo	Sepsis Bacteriana del SNC		Sepsis No Bacteriana del SNC		Sin Sepsis del SNC		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Femenino	11	36.6	20	58.8	13	37.2	44	44.4
Masculino	19	63.4	14	41.2	22	62.8	55	55.6
Total	30	29.7	34	34.7	35	35.6	99	100

Al analizarse el sexo según el tipo de paciente en la Tabla 2 la mayoría correspondió en un 63.4% a los pacientes con sepsis bacteriana en el Sistema Nervioso Central para el sexo masculino y un 58.8% para los pacientes con sepsis no bacteriana en el Sistema Nervioso Central del sexo femenino.

Tabla No. 3: PCR cualitativa en LCR según tipo de paciente.

Tipo de paciente	PCR cualitativa en LCR				Total	
	Positivo		Negativo			
	No	%	No	%	No	%
Sepsis Bacteriana del SNC	30	100	0	0	30	30.4

Sepsis No Bacteriana del SNC	0	0	34	49.3	34	34.3
Sin Sepsis	0	0	35	50.7	35	35.3
Total	30	30.7	69	69.3	99	100

El comportamiento de la Proteína C Reactiva (PCR) determinación cualitativa en látex según el tipo de paciente en la Tabla 3 mostró que el mayor porcentaje fue en los pacientes con Meningoencefalitis bacteriana que presentaron una Proteína C Reactiva (PCR) positiva con el 100%, siendo negativo el resultado de la determinación en pacientes sin sepsis y con Meningoencefalitis no bacteriana.

Tabla No. 4: Examen microscópico del LCR según tipo de paciente.

Tipo de Paciente	Examen Microscópico del LCR								Total	
	Conteo global de Leucocitos en LCR									
	Leucocitos Normales		Leucocitosis Ligera		Leucocitosis Moderado		Leucocitosis Severa		No	%
	No	%	No	%	No	%	No	%		
Sepsis Bacteriana SNC	0	0	0	0	3	10	27	90	30	30.4
Sepsis No Bacteriana SNC	0	0	23	67.6	11	32.4	0	0	34	34.3
Sin Sepsis	35	100	0	0	0	0	0	0	35	35.3
Total	35	35.6	23	23.7	14	14.8	27	26.7	99	100

Al analizarse el Examen Microscópico del líquido Cefalorraquídeo según el tipo de pacientes en la Tabla 4 en cuanto al conteo global de leucocitos en los pacientes con sepsis bacteriana del Sistema Nervioso Central el 90% de los mismos presento una leucocitosis severa, el 67.6% de los pacientes con sepsis no bacteriana presento una leucocitosis ligera, en los pacientes sin sepsis se encontró se encontró normal el conteo global de leucocitos.

Tabla No. 5: Contacto con pacientes enfermos con según tipo de paciente.

Tipo de paciente	Contacto con enfermos		No contacto con enfermos		Total
	No	%	No	%	

Sepsis bacteriana del SNC	28	93.4	2	6.6	30
Sepsis no bacteriana del SNC	18	52.9	16	47.1	34
Sin sepsis	2	5.7	33	94.3	35
Total	48	48.5	51	51.5	99

En la Tabla 5 de acuerdo con el contacto con enfermos con Meningoencefalitis aguda ya sea bacteriana o no comprobando la transmisión persona a persona según el tipo de paciente mostro un mayor contacto en un 93.4% en la sepsis bacteriana del SNC, el mayor porcentaje en un 94.3% se presentó en los pacientes sin sepsis que no tuvieron contacto con enfermos y el más bajo en un 52.9% lo presentaron los pacientes con Meningoencefalitis no bacteriana que tuvieron contacto con enfermos.

Tabla No. 6: Estancia durante el contagio de la sepsis según tipo de paciente infectados.

Tipo de paciente	Círculos infantiles		Escuela Primaria		Escuela secundaria		Total
	No	%	No	%	No	%	
Sepsis bacteriana del SNC	23	76.7	5	16.6	2	6.7	30
Sepsis no bacteriana del SNC	18	52.9	9	26,5	7	20.6	34
Total	41	64.1	14	21,9	9	14.0	64

En la Tabla 6 de acuerdo con la estancia habitual que tuvieron los enfermos durante la infección del SNC en relación con el tipo de enfermos infectados con Meningoencefalitis aguda se mostró un mayor contacto en un 76.7% en la sepsis bacteriana del SNC en Círculos infantiles por diferentes motivos de contagio además del de persona a persona, también se constató un mayor porcentaje para los pacientes con sepsis no bacteriana en un 52.9% en niños con estancia habitual en círculos infantiles.

Se comprueba que los resultados en la Tabla 1 están estrechamente relacionados con estudios realizados en el año 2018 en Cuba “Proteína C Reactiva (PCR), su comportamiento en infecciones del Sistema Nervioso Central” donde en los pacientes con sepsis bacteriana del Sistema Nervioso Central, la edad con mayor frecuencia fue entre los 5 y 7 años de edad y los pacientes sin sepsis y con Meningoencefalitis no bacteriana frecuentaron entre los 7 y 9 años de edad.

En otro estudio realizado en Estados Unidos, en Baltimore en el año 2017 publicado en la revista *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory* con el título “Diagnosis and pathophysiology of cerebral diseases” se corrobora la aparición de enfermedades

infecciosas del Sistema Nervioso Central principalmente en lactantes de 1 año, en niños y adolescentes entre los 7 y 9 años de edad, **Tabla 1** lo que coincide con el comportamiento de esta variable en este estudio, también se aclara que las infecciones del Sistema Nervioso Central de etiología bacteriana son más frecuentes entre los jóvenes alrededor de los 5 años de edad mientras que las de etiología viral, que son las más cercanas en frecuencia, por lo general se presentan entre los adolescentes.

En un artículo de la revista de Medicina Interna titulado "Enfermedades infecciosas del Sistema Nervioso Central, realizado en Madrid, España en el año 2018 se pone de manifiesto que debido a la poca resistencia inmunológica del Sistema Nervioso Central, si no se produce una respuesta vigorosa del huésped ante la infección, ya sea bacteriana o no, se puede producir la desmielinización y la destrucción vascular y perivascular, además de la destrucción neuronal debido al ataque de la sustancia gris, esta situación se produce con frecuencia en los pacientes infantes y con mayor frecuencia aún en los niños menores de un año.

Al comprobarse los resultados de la **Tabla 2** con estudios realizados anteriormente en el año 2018 "Automation and quality control of CRP in the Laboratory", publicado en la revista cubana de Patología Clínica se constató en el mismo un predominio en los pacientes del sexo masculino con la presencia de sepsis bacteriana del Sistema Nervioso Central lo que se consideró un hallazgo epidemiológico en dicho estudio, pues no hay en existencia referencia alguna acerca de la preferencia que puedan presentar las enfermedades infecciosas en cuanto al sexo como variable.

Coinciden estos resultados con otros estudios Epidemiológicos, como es el realizado en Boston, Estados Unidos en el año 2016 titulado "Epidemiology, Clinical Chemistry and diagnosis in cerebral diseases", el que se encuentra publicado en la revista de Medicina Interna, realizado en Madrid, España en el año 2017 con el título "Enfermedades infecciosas del Sistema Nervioso Central, Diagnóstico y Epidemiología", también está el realizado en el año 2018, publicado en la revista Clin Lab Med titulado "Epidemiology of cerebral diseases", todos estos demuestran que en las enfermedades infecciosas, no existe predisposición en cuanto al sexo, ya que se ha producido un ascenso constante en los últimos 30 años estas entidades, donde la morbimortalidad, ha provocado la afectación de ambos sexos por igual, no considerándose el sexo un factor predisponente en el padecimiento de infecciones del Sistema Nervioso Central en nuestro caso.

Confirmándose los resultados de la **Tabla 3** en estudios publicados en Cuba, en el año 2018 "The C protein in spinal fluid and serum C protein", en el mismo se encontraron de forma coincidente resultados semejantes a los de nuestro estudio, donde hubo una positividad en la determinación de Proteína C Reactiva (PCR) cualitativa en látex en pacientes con Meningoencefalitis bacteriana, en el 100% del universo escogido con esta infección, se produjo una reacción de aglutinación, tomándose como muestra, el líquido cefalorraquídeo.

Resultados similares a los nuestros concuerdan con los de investigaciones realizadas en el área internacional, en el año 2017 en la Universidad Autónoma de Ciencias Médicas en el Distrito Federal de México con el título "PCR(proteína C reactiva) marcador de sepsis del Sistema Nervioso Central", otra en el año 2018 titulado

“Evaluación del Comportamiento de la Proteína C Reactiva (PCR) en pacientes con sepsis grave en la Unidad de Cuidados Intensivos”, publicados en la revista cubana de Patología Clínica, otros estudios del año 2018, el realizado en Estados Unidos, publicado en la revista J Clin Investigation, titulado “The agglutination reaction in cerebrospinal fluid of CPR”, otro estudio del año 2018, en Oxford University, New England con el título “CRP test reactivity in the bacterial cerebral diseases”, también en el año 2018, se presentó un estudio realizado en Buenos Aires, Argentina titulado “Proteína C reactiva (PCR) como Diagnosticador” publicado en la revista cubana de Patología Clínica, en todos estos estudios se pone de manifiesto de forma muy reiterativa y explícita la significación diagnóstica, en el caso de la Meningoencefalitis bacteriana, la presencia de proteína C reactiva (PCR) en el líquido cefalorraquídeo, una de las proteínas que rápida y considerablemente, se ve afectada en estos casos, conocida como reactante de fase aguda en los procesos sépticos, producida por el hígado y otras células del organismo, incluyendo los macrófagos alveolares, por lo que se propone como marcador útil, para la determinación de la presencia, severidad o curso clínico de una sepsis, un aporte de gran confiabilidad y efectividad diagnóstica a través de la positividad de la prueba, con la aglutinación en látex, que de esta manera se demuestra la efectividad diagnóstica de la determinación.

Al comprobarse los resultados de la **Tabla 4**, según estudios realizados anteriormente, basados en las prácticas diarias de Laboratorio Clínico, así como su interpretación clínica, se pone de manifiesto la presencia de una leucocitosis severa en los pacientes con sepsis bacteriana del Sistema Nervioso Central y predominio de células como polimorfonucleares, en los casos con sepsis no bacteriana, la leucocitosis con frecuencia es ligera o moderada y el predominio celular es de linfocitos, uno de estos estudios es el realizado en Cuba en el año 2018 su título es “Evaluación del comportamiento de la Proteína C reactiva (PCR) en pacientes con sepsis graves en la Unidad de Cuidados Intensivos”.

En la revista cubana de Laboratorio Clínico del año 2018, se presentó un estudio realizado en Buenos Aires, Argentina titulado “Proteína C reactiva (PCR) como Diagnosticador”, en el mismo también se corrobora la confiabilidad diagnóstica de esta prueba, mediante la medición de otros parámetros como los conteos globales y diferenciales de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo, para identificar el estado del paciente, mediante el tipo de leucocitosis y el predominio celular que presente, constatándose en los casos de sepsis bacterianas las leucocitosis severa y la presencia de neutrófilos o polimorfonucleares, ocurriendo de forma diferente los cambios celulares en las sepsis no bacterianas.

En la **Tabla 5** se pone de evidencia la forma de contagio de esta enfermedad que la vía de transmisión principal es la respiratoria de persona a persona por contacto cercano, por la contaminación del medio ambiente con la infección esta forma es más frecuente en la Meningoencefalitis viral, en las Meningoencefalitis bacterianas pueden existir otras formas de contagio de persona a persona que es por las secreciones del enfermo, los utensilios de comida o bebidas, besos, estornudar o toser porque en esta infección para su propagación son de vital importancia los factores medioambientales inhalantes y de contacto que el con un adecuado control sanitaria se puede evitar la epidemia en dicho proceso infeccioso.

En la **Tabla 6** se pone de manifiesto que los hábitos gregarios en infantes en círculos infantiles y en escuelas, son factores predisponente del tipo higiénicos sanitarios para el contagio y transmisión de la enfermedad, ya que estos lugares permiten y facilitan la unión de personas sanas a personas enfermas transmitiendo la enfermedad por varias vías, no solo por el deterioro o descuido de las normas higiénicas y sanitarias como por ejemplo el lavado de las manos para su propagación, sino también se incluye el contacto cercano con personas, esta **Tabla 6** guarda mucha relación con lo analizado en la **Tabla 5**, que demuestra la influencia del medio ambiente y de las condiciones higiénicas y sanitaria para el contagio, transmisión y propagación de la Meningoencefalitis aguda.

Conclusiones.

1. La Meningoencefalitis bacteriana predominó en pacientes entre los 5 y 7 años de edad, en el sexo masculino.
2. En el Líquido cefalorraquídeo los conteos celulares globales se presentaron con leucocitosis de ligera a moderada en los pacientes con sepsis no bacteriana del Sistema Nervioso Central.
3. La presencia de Proteína C Reactiva (PCR) en el líquido cefalorraquídeo predominó en todos los pacientes con sepsis bacteriana del Sistema Nervioso Central determinándose su utilidad como marcador de esta entidad.
4. Se constató que la transmisión persona a persona y la agrupación de niños en círculos infantiles, prevaleció en la incidencia de los factores medio ambientales e higiénicos sanitarios para la transmisión y propagación de la enfermedad

Bibliografía.

- Bongiovanni GL. Essentials of clinical in biological fluid. New York: Mac Graw Hill Book Comp. Rev. Cubana de Patología Clínica. 2018.
- Castaman G, Kordich LC, Bick RL. Epidemiology of cerebral diseases. Clin Lab Med. 2th ed. New York: 2018.
- Frank MM, Austen KF, Claman HN, Unanue ER, eds. Samter, s immunologic diseases, 5th ed. Boston: little, Brown and Company, 2015.
- Fischbach FT. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests. 4thed. New York: JB. Lippincott CO., 2018.
- Gantz NM, Brown RB, Berk SL, Espósito AL, Gleckman RA. Manual of clinical problems in infectious diseases, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2017.
- Greene A, Morgan I, Zelenock GB, Oldham KT. Clinical Biochemistry. London: ACB Venture Publications, 2015.
- Handin RI, Lux SE, Stossel TP, eds. Blood. Principle and practice of hematology. Philadelphia: JB Lippincott, 2016.
- Jandl JH. Blood: textbook of hematology, 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 2015

- Kelley WN, ed. Textbook of Internal Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2018.
- Krisht AF, Tindall GT, eds. Cerebral disorders. Comprehensive Management. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2017.
- Mann KG. Biochemistry and Physiology of cerebrospinal fluid Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. ED 19. Philadelphia: EB Saunders CO, 2016.p. 719-747.
- Mayne PD. Epidemiology, Clinical Chemistry and Diagnosis in cerebral diseases 6th ed. Little, Boston: Brown and CO.2018
- Mc Clatchey KD. Clinical Laboratory Medicine. Baltimore: Williams and Wilkins, Baltimore, MD.2018.
- Murphy WG, Kelton JG. Immune hemolytic anemia and Thrombocytopenia in studies with serum CRP. Biochem. Soc Trans 2017, 19:183-6.
- Noe DA, Rock RC. Laboratory Medicine: Selection and Interpretation of Clinical Laboratory Studies. Baltimore: Williams and Wilkins, 2017.
- Price CH P. Case studies in infection of cerebral diseases, assessing the potential for biochemical markers. Lab Med Int: 2018, Jan-Feb.
- Ramírez OV, Sánchez TC. Proteína C Reactiva, su comportamiento en infecciones del Sistema Nervioso Central. Rev. Cubana de Patología Clínica 2018, 3(2):88-92.
- Romero GR. Esquema clínico, visuales en Patología Cerebral. Barcelona: Mosby, 2018
- The Twentieth Annual Arnold O. Beckman Conference in Clinical Chemistry. Cerebral diseases and the clinical laboratory. Clin Chem 2017, 43:8 (B).
- Zilva JF. Bioquímica clínica en el diagnóstico y tratamiento de Infecciones del Sistema Nervioso Central. Barcelona: Salvat Editores Rev. Cubana de Patología Clínica, 2018, 29:198-207.

Fecha de recibido: 11 mar. 2020

Fecha de aprobado: 23 may. 2020